

Partialsynthese der Δ^5 -3 α -Oxycholensäure und der Δ^6 -3 α -Oxycholensäure

Von A. SCHUBERT¹⁾ und CHR. DANKE

Mit 1 Abbildung

Inhaltsübersicht

Die partielle Abspaltung eines Mols Wasser bei in 3 α Stellung substituierter 6 β -Oxycholensäure- und Allocholensäurederivaten führt im 1. Fall zur Darstellung der Δ^6 -3 α -Oxycholensäure und im 2. Fall zur Darstellung der Δ^5 -3 α -Oxycholensäure als Grundkörper. Von beiden Säuren wird die Herstellung einiger Derivate beschrieben. Zur Charakterisierung der Δ^6 -Sterinverbindungen der Normalreihe und zur Unterscheidung gegenüber den Isomeren Δ^5 -Verbindungen werden die bei 1650 cm^{-1} und bei 745 cm^{-1} auftretenden Banden der Δ^6 -Doppelbindung zugeordnet.

Die Anschauungen von O. HASSEL²⁾ über axiale und äquatoriale Bindungen stellen eine Basis zum Verständnis der differenzierten Reaktionsfähigkeit gleicher funktioneller Gruppen bei hydroaromatischen Systemen dar.

Die Regeln von SAYTZEFF³⁾, HOFMANN⁴⁾ und BARTON⁵⁾ geben Aufschluß über die Besonderheiten der Olefinbildung bei Berücksichtigung spezieller Konstitutions- und Konfigurationsprobleme.

Wir führten Eliminierungsreaktionen an in 3 α -Stellung substituierten Derivaten der 6 β -Oxyallocholensäure (I) und der 6 β -Oxycholensäure (III) durch. Die Abspaltung eines Mols Wasser zwischen C₆ und C₅ der Verbindung (I) liefert erwartungsgemäß Δ^5 -Derivate von der allgemeinen Struktur II.

Wir versuchten zunächst die Verbindungen vom Typ II aus 3 α -Chlorderivaten herzustellen in Anlehnung an das Verfahren, das von SHOPPEE⁶⁾ in der Cholestanreihe durchgeführt worden ist.

¹⁾ Auszugsweise vorgetragen auf der Chemiedozenten-Tagung am 18. Mai 1956 in Jena.

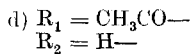
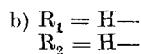
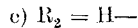
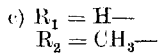
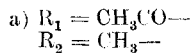
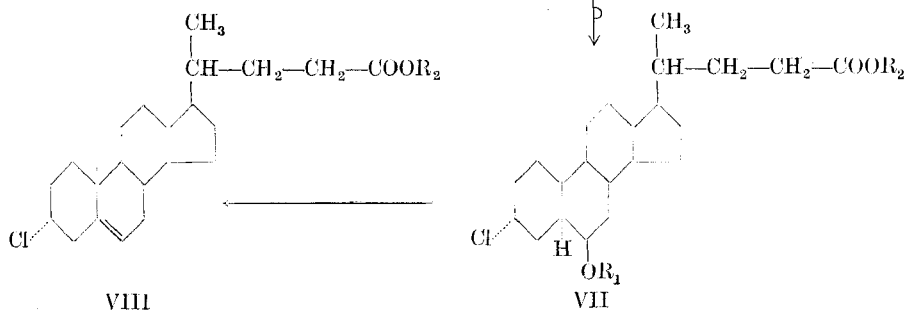
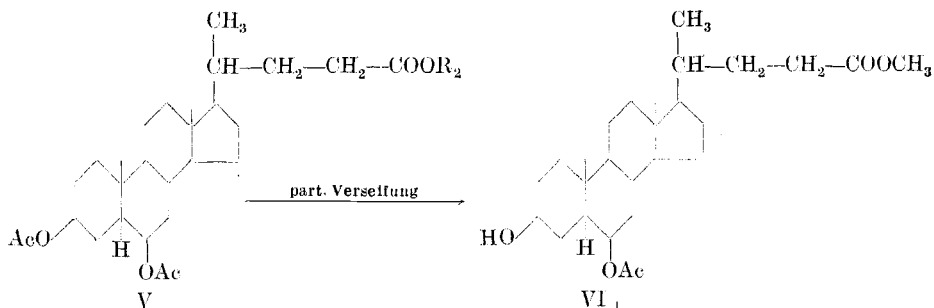
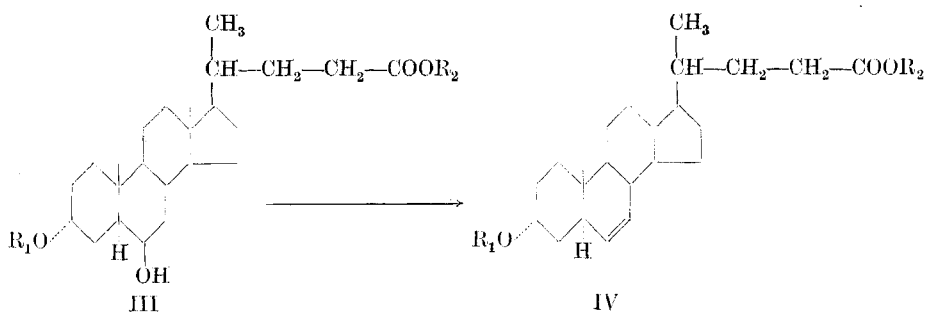
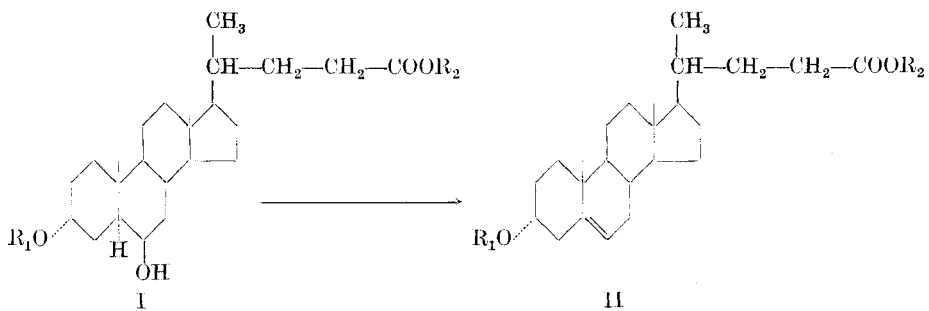
²⁾ O. HASSEL, Acta chem. scand. **3**, 918 (1949) Research **3**, 504 (1950).

³⁾ A. SAYTZEFF, Liebigs Ann. Chem. **179**, 296 (1875).

⁴⁾ A. W. HOFMANN, Liebigs Ann. Chem. **78**, 253 (1851); **79**, 11 (1851).

⁵⁾ D. H. R. BARTON, J. chem. Soc. London **1949**, 2174.

⁶⁾ C. W. SHOPPEE, J. chem. Soc. London **1952**, 1790.



Ausgangsmaterial ist 3 β , 6 β -Diacetoxyallocholansäuremethylester (V). Durch partielle Verseifung entsteht der 3 β -Oxy-6 β -acetoxyallocholansäuremethylester (VI). Aus dieser Verbindung wird durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid die 3 β -Oxygruppe bei gleichzeitiger WALDENSCHEscher Umkehr durch Chlor substituiert. Es entsteht 3 α -Chlor-6 β -acetoxyallocholansäuremethylester (VIIa), aus dem nach Verseifung die 3 α -Chlor-6 β -oxyallocholansäure (VIIb) gewonnen wird, die bei 242° schmilzt und deren spezifische Drehung $[\alpha]_D^{20} = +12,4^\circ$ ist. Der Methylester dieser Säure wird bei Einwirkung von POCl_3/Py unter Verlust eines Mols Wasser in Δ^5 -3 α -Chlorcholansäuremethylester (VIII) umgewandelt. Die freie Δ^5 -3 α -Chlorcholansäure (VIIIe) läßt sich nach den üblichen Methoden darstellen.

Das Chlor in der 3- α Stellung ist so fest gebunden, daß eine Verseifung zum 3-ol oder eine Umesterung zum 3-Acetat nicht eintritt. Bei Anwendung energischer Bedingungen wird stets HCl abgespalten, so daß $\Delta^{2,5}$ - oder $\Delta^{3,5}$ -Choladiensäurederivate erhalten werden.

Das Infrarotspektrum des Δ^5 -3 α -Chlorcholansäuremethylesters (VIII) zeigt die für die Δ^5 -Doppelbindung charakteristischen Banden ⁷⁾ bei 1675 cm^{-1} und 800 cm^{-1} (siehe Abb. 1).

Die Δ^5 -3 α -Oxycholansäure (IIb) ist auf folgendem Wege einfach zugänglich: 3 α -Acetoxy-6 β -oxyallocholansäuremethylester (Ia) wird nach SUGIYAMA ⁸⁾ aus 3 α -Acetoxy-6-ketoallocholansäuremethylester durch katalytische Reduktion mit Pt/H_2 in Eisessig gewonnen. Nach der Verseifung dieses Esters entsteht 3 α , 6 β -Dioxyallocholansäure (Ib). Diese Säure ist identisch mit der von SUGIYAMA ⁸⁾ als α 3,6-Dioxyallocholansäure bezeichneten Verbindung vom Schmelzpunkt 247°. Durch Einwirkung von POCl_3/Py bei 90° spaltet der 3 α -Acetoxy-6 β -oxyallocholansäuremethylester 1 Mol Wasser unter Ausbildung der Δ^5 -Doppelbindung ab. Der entstandene Δ^5 -3 α -Acetoxycholansäuremethylester (IIa) schmilzt bei 109,5°. Nach der Verseifung wird die Δ^5 -3 α -Oxycholansäure (IIb) erhalten, die mit Digitonin keine Fällung gibt. Durch katalytische Hydrierung der Doppelbindung dieser Säure entsteht ein Gemisch von Lithocholsäure und 3 α -Oxyallocholansäure.

Im 3 α -Acetoxy-6 β -oxycholansäuremethylester (III), der nach MOFFET ⁹⁾ aus Hyodesoxycholsäuremethylester zugänglich ist, steht die axial gebundene 6 β -Oxygruppe in cis-Stellung zum 5 β -ständigen Wasserstoffatom. Bei der Eliminierung der 6 β -Oxygruppe ist die SAYTZEFF-Regel nicht gültig. Mit Pyridin/ POCl_3 entsteht als Folge

⁷⁾ A. R. H. COLE, Rev. of pure and applied Chem. **4**, 111 (1954).

⁸⁾ G. SUGIYAMA, J. biol. Chem. **25**, 162 (1937).

⁹⁾ R. B. MOFFETT, J. Amer. chem. Soc. **68**, 1855 (1946).

Tabelle 1

Formel	Bezeichnung	Schmelzpunkt	spez. Drehung	Lösungsmittel
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOH} \\ \\ \text{C}_{17}\text{steroid skeleton} \\ \\ \text{HO} \end{array}$	Δ^6 -3 α -Oxycholensäure	+ 216°	+ 35,4°	Pyridin
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_{17}\text{steroid skeleton} \\ \\ \text{HO} \end{array}$	Δ^6 -3 α -Oxycholensäuremethylester	+ 102°	+ 26°	Chloroform
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_{17}\text{steroid skeleton} \\ \\ \text{AcO} \end{array}$	Δ^6 -3 α -Acetoxycholensäuremethylester	+ 122,5/ 124°	+ 58°	Chloroform

Tabelle 1 (Fortsetzung)

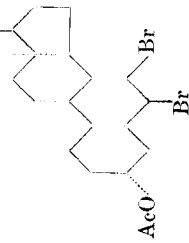
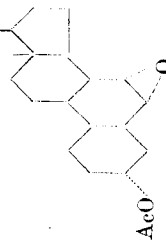
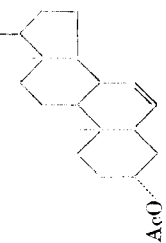
Formel	Bezeichnung	Schmelzpunkt	spez. Drehung	Lösungsmittel
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2\text{Br}_2 \end{array}$ 	3 α -Acetoxy-6,7 dibromcholensäuremethylester	+ 151°	+ 18,3°	Chloroform
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_2 \end{array}$ 	3 α -Acetoxy-6,7 oxidocholensäuremethylester	+ 170°	+ 38,4°	Chloroform
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{COOCH}_3 \\ \\ \text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O} \end{array}$ 	Δ^6 -3 α -Acetoxy-norcholensäuremethylester	+ 145°	+ 63°	Chloroform

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Formel	Bezeichnung	Schmelzpunkt	spez. Drehung	Lösungsmittel
	Δ^6 -22,3 α -Acetoxy-24,24 Diphenylcholeadien	+ 156°	+ 69°	Chloroform

einer Biaxialabspaltung nach dem Mechanismus E_2 als Reaktionsprodukt Δ^6 -3 α -Acetoxycholensäuremethylester (IV) der Normalreihe. Auf diesem Wege sind die Δ^6 -Sterinverbindungen der Normalreihe leicht zugänglich. Die Δ^6 -Doppelbindung läßt sich erwartungsgemäß bromieren, epoxydieren und hydrieren.

Nach der katalytischen Hydrierung der Δ^6 -3 α -Oxycholensäure entsteht Lithocholsäure in fast quantitativer Ausbeute, die auf diesem Wege aus Hydesoxycholsäure via 3 α -6 Ketocholensäuremethylester und 3 α , 6 β -Dioxycholensäuremethylester in guter Ausbeute zugänglich ist. Nach den üblichen Methoden wurden die in der Tabelle 1 aufgeführten Derivate hergestellt.

Zur Charakterisierung der Δ^6 -Sterinverbindungen der Normalreihe und zur Unterscheidung gegenüber den isomeren Δ^5 -Verbindungen wurden IR-Spektren aufgenommen und verglichen. Beim 3 α -Acetoxy- Δ^6 -cholensäuremethylester der Normalreihe werden bei 1650 cm^{-1} und bei 745 cm^{-1} Banden festgestellt, die der Δ^6 -Doppelbindung zugeordnet werden. Diese Befunde stimmen überein mit den Angaben von HENBEST¹⁰⁾, die er über die cis-Äthylenbindung ausgesprochen hat.

Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind korrigiert, sie wurden auf dem Mikro-Heiztisch nach BOETIUS ausgeführt.

¹⁰⁾ H. B. HENBEST, G. D. MEAKINS, G. W. WOOD, J. chem. Soc. London Nr. 4539, 800 (1954).

3 α -Acetoxy-6 β -oxyallocholensäuremethylester (Ia)

1,35 g 3 α -Acetoxy-6-ketoallocholensäuremethylester werden in 25 cm³ Eisessig gelöst, mit 150 mg Platinoxid versetzt und bei Zimmertemperatur unter normalen Bedingungen hydriert. Das Platin wird abfiltriert, der Eisessig im Vakuum abdestilliert

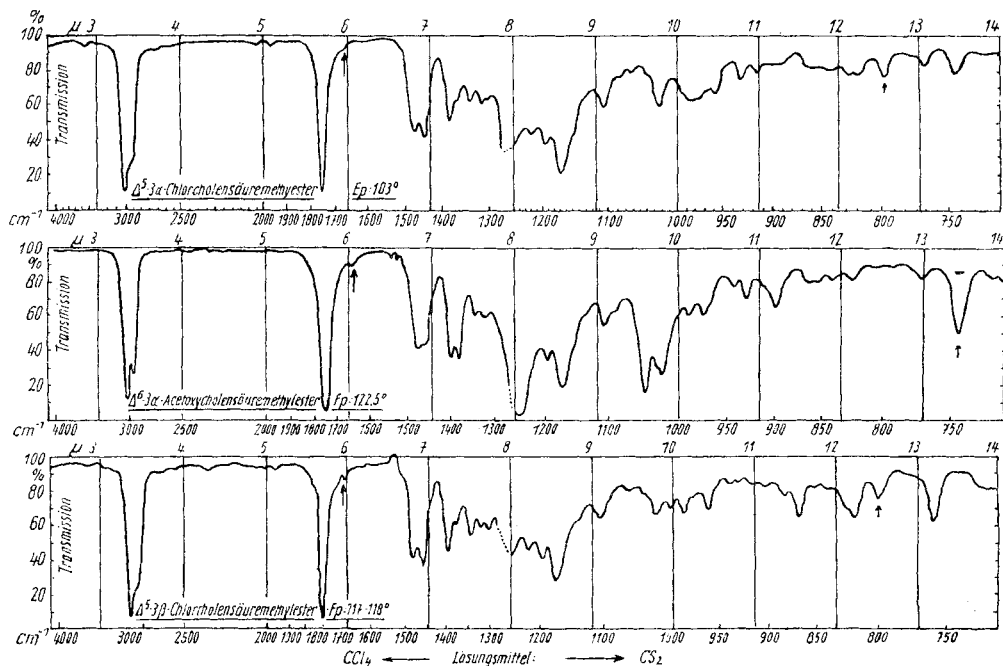


Abb. 1. IR-Spektren Δ^5 - und Δ^6 -Cholensäurederivate.

Die Infrarotaufnahmen sind nachgezeichnet. Die Originalaufnahmen wurden mit einem IR 10-Versuchsgerät des VEB Zeiß, Jena, aufgenommen. Wir danken Herrn Dr. Bolz für sein bereitwilliges Entgegenkommen bei der Durchführung dieser Arbeiten.

und der kristalline Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Die spießartigen Nadeln haben einen Schmp. 192°, Ausbeute 1,1 g (SUGIYAMA gibt für diese Verbindung einen Schmp. 183° an).

	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₄ O ₅	448,6	
C	72,28	72,75
H	9,9	9,97

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +12,9^{\circ} \pm 3^{\circ} \text{ Chloroform.}$$

3 α -6 β -Dioxyallocholensäure (Ib)

200 mg 3 α -Acetoxy-6 β -oxyallocholensäuremethylester werden mit 2proz. meth. Natronlauge unter Kochen am Rückfluß 2 Stunden verseift. Das Reaktionsgemisch wird

auf Eis gegossen, die Säure mit verdünnter Schwefelsäure gefällt und ausgeäthert. Sie kristallisiert aus Methanol in flachen Rhomben, Schmp. 251°, Ausbeute 150 mg.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -7,65^\circ \mp 3^\circ \text{ Pyridin.}$$

Δ^5 -3 α -Acetoxycholensäuremethylester (IIa)

500 mg 3 α -Acetoxy-6 β -oxyallocholensäuremethylester werden in 10 cm³ trockenem Pyridin gelöst, 0,5 cm³ Phosphoroxchlorid hinzugefügt, 2 Stunden auf 90° erhitzt, abgekühlt und vorsichtig auf Eis gegossen. Der Ester wird ausgeäthert, der Äther gewaschen, getrocknet und verdampft. Aus Methanol kristallisieren feine Nadeln, Schmp. 109,5°, Ausbeute 300 mg.

	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₂ O ₄	430,60	C 75,30 H 9,8
		75,2 9,8

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -15,6^\circ \mp \text{ Chloroform.}$$

Δ^5 -3 α -Oxycholensäure (IIb)

150 mg Ester (IIa) werden in 10 cm³ Methanol gelöst, mit 5 cm³ 3proz. methanolischer NaOH versetzt und 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Die Reaktionslösung wird auf Eis gegossen, die Säure mit verdünnter Schwefelsäure gefällt und ausgeäthert. Der Äther wird neutral gewaschen, getrocknet und verdampft. Aus Eisessig kristallisiert die Säure in feinen Nadeln, Schmp. 195°, Ausbeute 100 mg.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -31,68^\circ \mp 3^\circ \text{ Pyridin.}$$

Δ^6 -3 α -Acetoxycholensäuremethylester (IVa)

1 g 3 α -Acetoxy-6 β -oxycholensäuremethylester (IIIa) werden in 30 cm³ Pyridin gelöst, mit 1 cm³ Phosphoroxchlorid versetzt und 2 Stunden auf 90 bis 95° erhitzt, abgekühlt und auf Eis gegossen. Die Substanz wird mit Äther extrahiert, der Äther gewaschen, getrocknet und verdampft. Der Δ^6 -3 α -Acetoxycholensäuremethylester wird aus Methanol umkristallisiert. Schmp. 124°, Ausbeute 600 mg.

	Berechnet	Gefunden
C ₂₇ H ₄₂ O ₄	430,60	C 75,30 H 9,83
		75,95 10,22

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +54,98^\circ \mp 3^\circ \text{ Chloroform.}$$

Δ^6 -3 α -Oxycholensäure (IVb)

250 mg Δ^6 -3 α -Acetoxycholensäuremethylester (IVa) werden in 2,5proz. Natronlauge unter Kochen am Rückfluß 1,5 Stunden verseift. Die Reaktionslösung wird auf Eis gegossen, die Säure mit verdünnter Schwefelsäure gefällt und ausgeäthert. Die Säure kristallisiert aus Aceton in schönen flachen leicht zerbrechlichen Rhomben. Schmp. 216,5°, Ausbeute 200 g.

	Berechnet	Gefunden
$C_{24}H_{38}O_3$	374,53	C 76,99 76,94
		H 10,22 9,94

$$[\alpha]_D^{21} = +36,0^\circ \mp 3^\circ \text{ Pyridin.}$$

Lithocholsäure

200 mg Δ^6 -3 α -Oxycholsäure werden in 5 cm³ Eisessig gelöst, mit Platinoxid versetzt und hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Platins wird der Eisessig abdestilliert und die Lithocholsäure aus Eisessig oder wäßrigem Alkohol umkristallisiert. Die Substanz ist mit authentischer Lithocholsäure identisch. Ausbeute 130 mg.

3 β -Oxy-6 β -acetoxyallocholansäuremethylester (VI)

0,49 g 3 β -6 β -Diacetoxyallocholansäuremethylester werden in 10 cm³ abs. Methanol gelöst, in dem 5% Natriummethylat enthalten sind. Die partielle Verseifung ist nach einstündigem Stehen bei Zimmertemperatur beendet. Nach Zugabe von 20 cm³ Wasser scheidet sich ein Öl ab, das nach einiger Zeit in Schuppen kristallisiert. Schmp. 118°, Ausbeute 0,25 g.

	Berechnet	Gefunden
$C_{27}H_{44}O_5$	448,6	C 72,28 71,93
		H 9,88 9,98

$$[\alpha]_D^{20} = -11,6^\circ \mp 3^\circ \text{ Chloroform.}$$

3 α -Chlor-6 β -acetoxyallocholansäuremethylester (VIIa)

0,5 g 3 β -Oxy-6 β -acetoxyallocholansäuremethylester (VI) werden in 5 cm³ Chloroform (enthält Calciumcarbonat suspendiert) gelöst und in 1,5 Stunden bei -10° mit 1 g frisch sublimiertem Phosphorpentachlorid versetzt. Über Nacht läßt man bei 20° stehen, versetzt mit Wasser und äthert aus. Der Äther wird mit einer 2 n Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen. Der Rückstand kristallisiert aus dem Methanol in Stäbchen. Schmp. 157° , Ausbeute 300 mg.

	Berechnet	Gefunden
$C_{27}H_{43}O_4Cl$	467,05	C 69,4 70,3
		H 9,3 9,4
		Cl 7,6 7,6.

$$[\alpha]_D^{20} = -15,7^\circ \text{ Chloroform.}$$

3 α -Chlor-6 β -acetoxyallocholansäure (VIIId)

50 mg des Esters VIIa werden in 15 cm³ Methanol gelöst, mit 2 cm³ 2 n NaOH versetzt und $\frac{1}{2}$ Stunde verseift. Man erhält die 3 α -Chlor-6 β -acetoxyallocholansäure Schmp. 228° , Ausbeute 35 mg.

	Berechnet	Gefunden
$C_{26}H_{41}O_4Cl$ 453,03	C 68,7	69,5
	H 9,16	9,37
	Cl 7,8	7,83

$$[\alpha]_D^{25} = -35,6^\circ \text{ Pyridin.}$$

3 α -Chlor-6 β -oxyallocholensäure (VIIb)

200 mg Ester VIIa werden in 25 cm³ Methanol gelöst und mit 25 cm³ meth. 5proz. Kalilauge 2 Stunden am Rückfluß gekocht. Anschließend wird die Reaktionslösung auf Eis gegossen, die Säure mit verdünnter Schwefelsäure gefällt und ausgeäthert. Sie kristallisiert aus Methanol in Stäbchen, Schmp. 242°, Ausbeute 150 mg.

	Berechnet	Gefunden
$C_{24}H_{39}O_3Cl$ 411,00	C 70,10	70,90
	H 9,51	9,66
	Cl 8,62	8,85.

3 α -Chlor-6 β -oxyallocholensäuremethylester (VIIc)

100 mg 3 α -Chlor-6 β -oxyallocholensäure werden mit 25 cm³ Methanol und 0,25 cm³ Schwefelsäure conc. 3 Stunden am Rückfluß gekocht auf Eis gegeben und ausgeäthert. Aus Methanol kristallisieren stäbchenartige Kristalle, Schmp. 158°, Ausbeute 80 mg.

	Berechnet	Gefunden
$C_{25}H_{41}O_3Cl$ 425,02	C 70,64	70,52
	H 9,72	9,97
	Cl 8,34	9,00

$$[\alpha]_D^{20} = +10,1^\circ \mp 3^\circ \text{ Chloroform.}$$

Δ^5 -3 α -Chlorcholensäuremethylester (VIII)

100 mg 3 α -Chlor-6 β -oxyallocholensäuremethylester werden mit 5 cm³ Pyridin und 0,1 cm³ Phosphoroxychlorid 1,5 Stunden auf dem Dampftopf erhitzt, auf Eis gegossen und ausgeäthert. Der Äther wird neutral gewaschen, getrocknet und verdampft. Aus Methanol kristallisieren flache stäbchenartige Schuppen, Schmp. 104°. Ausbeute 60 mg.

	Berechnet	Gefunden
$C_{25}H_{39}O_2Cl$ 407,01	C 73,77	73,18
	H 9,66	9,32
	Cl 8,71	8,93.

$$[\alpha]_D^{20} = -52,1^\circ \mp 3^\circ \text{ Chloroform.}$$

Jena, Wissenschaftliche Laboratorien des VEB Jenapharm.

Bei der Redaktion eingegangen am 3. August 1956.